

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg

Arbeit unter Leitung von PD. Dr. H. U. Zollinger

Experimentelle hämoglobinurische Nephrose beim Meerschweinchen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Richard Myers

von Washington, D. C. (USA)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg

Zürich 1950
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. H. von Meyenburg
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. H. U. Zollinger

Experimentelle hämoglobinurische Nephrose beim Meerschweinchen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Richard Myers

von Washington, D. C. (USA)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg

Zürich 1950
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Dem Problem der akuten Niereninsuffizienz, insbesondere infolge eines Muskeltraumas oder einer Bluttransfusion, ist in den letzten 10 Jahren grosse Aufmerksamkeit geschenkt worden. Das häufige Auftreten dieser Art von Nierenschädigung bei Zivil- und Militärpersonen während des zweiten Weltkrieges gab dem Studium dieser Störung grossen Auftrieb. Bei der hohen Mortalität und den schlechten Erfolgen der medizinischen Behandlung war es nur natürlich, dass nach chirurgischen Behandlungsmethoden gesucht wurde. Ein Resultat davon war, dass Methoden wie die Spülung des Peritoneums und die «künstliche Niere» ausgearbeitet wurden. Diese beiden Methoden verlangen jedoch teure Apparate, die ständig von gut geschultem Personal überwacht werden müssen. Sie können deshalb nur in grossen Kliniken verwendet werden, die sich speziell mit diesem Problem befassen. Zollinger, welcher der interstitiellen Nierenentzündung und dem Nierenödem die Hauptrolle am Zustandekommen der Anurie dieser Fälle zuschreibt, schlug die Nierendekapsulation als praktisch einfachere und vor allem kausal wirkende Behandlungsmethode der akuten Niereninsuffizienz in derartigen Fällen vor. J. Peters gelangte unabhängig in Amerika zur selben Schlussfolgerung. Auch dieser Autor glaubt, das akute Nierenversagen sei hauptsächlich auf einen erhöhten intrarenalen Druck zurückzuführen, durch welchen der effektive Filtrationsdruck herabgesetzt werde. Die Erhöhung des intrarenalen Druckes hat verschiedene Ursachen, wie interstitielles Oedem, entzündliches Exsudat, Schwellung der Tubuli usw. Die Dekapsulation führt nach Peters und Zollinger zu einer Ausdehnung des eingeengten Nierenparenchyms und dadurch zur Senkung des intrarenalen Druckes. Damit wiederum wird der Filtrationsdruck relativ erhöht, und es soll auf diese Weise gelingen, die Nierensekretion wieder in Gang zu bringen.

Die Dekapsulation zur Senkung des intrarenalen Druckes ist jedoch keineswegs ein neues chirurgisches Verfahren. Schon 1881 spaltete Le Dentu die Nierenkapsel in einem Fall von akuter Nephritis. Harrison führte 1896 die erste doppelseitige Dekapsulation aus. Edebohls wendete dieses Verfahren als Erster in grösserem Masstab an, besonders in Fällen von chronischer Nephritis; 1904 konnte er über 72 einschlägige Fälle berichten. Andere Autoren, welche die Dekapsulation verwendeten, waren Newmann, Cabot, Elliot, Primrose u. a. Im Jahre 1931 konnte Denk 842 Fälle von Nierendekapsulation aus der Literatur zusammenstellen, und Abeshouse führte 1945 in einem umfassenden Bericht über dieses Thema 2308 Fälle an (Lit.). Es ist interessant, dass darunter nur zweimal die Indikation wegen einer Reaktion nach Bluttransfusion und einmal bei Schwarzwasserfieber gestellt wurde. In allen drei Fällen trat Heilung ein.

Die ersten Experimente über Hämoglobinnephrose waren Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus der Nierenlaesion bei Schwarzwasserfieber. Im Jahre 1875 spritzte Ponfick Hunden, Katzen und Ratten Blut ein und erzeugte eine Hämoglobinurie mit pigmentierten Zylindern in den Tubuli. Levy beobachtete 1904 bei Ratten nach Hämoglobininjektionen Schädigung des Tubulusapparates und ebenfalls pigmentierte Zylinder. Schon diese ersten Untersucher stellten fest, dass bei einer vorbestehenden Nierenschädigung weniger Hämoglobin nötig ist, um eine Hämoglobinnephrose hervorzurufen, oder aber, dass bei gleicher Dosis die Laesion schwerer ist als bei primär gesunden Nieren. Nach Yorke und Nauss hat Dehydration durch flüssigkeitslose Ernährung der Tiere mit trockenem Hafer ebenfalls einen aggravierenden Effekt. Baker und Dodds führten Hämoglobininjektionen an Ratten mit saurem und alkalischem Urin durch und stellten dabei fest, dass nur bei saurer Reaktion des Urins Zylinder auftreten, und dass dabei ferner der Rest-N erhöht ist. De Gowin et al. beobachteten schwere Nierenlaesionen und Tod an Uraemie bei Hunden, deren Urin eine saure Reaktion aufwies, während Normal-Tiere keine Schädigung gezeigt haben sollen, obwohl sie dieselbe Hämoglobindosis erhalten hatten. Wakeman et al. konnten die Nierenschädigungen durch intraperitoneale

Einspritzungen von grossen Dosen Hämoglobin allein hervorgerufen. De Navasquez, der normalen und künstlich acidotisch gemachten Ratten relativ kleine Hämoglobindosen einspritzte, konnte jedoch die eben erwähnten Beobachtungen nicht bestätigen, stellte aber bei den acidotischen Tieren eine höhere Eisenausscheidung fest. Bing gelang es ebenfalls nicht, mit Hämoglobin-Injektionen eine hämoglobinurische Nephrose bei Hunden mit verschiedenem pH zu erzeugen, hingegen kam es in seinen Versuchen nach Meth-Hämoglobin-Injektionen zu beträchtlicher Schädigung des tubulären Apparates mit Zylinderbildung bei Tieren mit saurem Urin. Hueper fand bei Hunden keine Nierenschädigung nach Injektion von Hämoglobin. In den Versuchen von Bywaters und Stead erhielten Ratten flüssigkeitsfreie, ansäuernde Diät. Durch Injektion von menschlichem Myoglobin konnte dann eine Myoglobin-Nephrose hervorgerufen werden. Yuile et al. erzeugten im Jahre 1945 eine Praecipitation von Hämoglobin in den Tubuli bei Ratten nach Abklemmen der Nierenarterie oder nach Einspritzungen von Natriumtartrat. Flink explantierte bei Hunden die eine Niere unter die Haut und untersuchte die durch Hämoglobin-Injektionen verursachten Schädigungen an Hand von wiederholt ausgeführten Biopsien dieser Niere. Er fand dieselben Veränderungen bei Hunden mit saurem und alkalischem Urin; keiner der Hunde bekam eine Anurie. Eine leichte Niereninsuffizienz manifestierte sich durch Erhöhung des Rest-N, niedriges spez. Gewicht des Urins und Albuminurie. Lulich erzeugte regelmässig eine Hämoglobin-Nephrose bei Kaninchen durch Injektion von 1,8 g/kg Hämoglobin nach Dehydrierung während drei Tagen.

Um eine Hämoglobin-Nephrose beim Meerschweinchen hervorzurufen, wandten wir die Dehydrierung als primäre Nierenschädigung bzw. Durchblutungsdrösselung vor der Hämoglobin-Injektion an. Wir variierten die Spanne der Dehydrierungsperiode und die Menge des injizierten Hämoglobins, da wir diese beiden Faktoren für die wichtigsten halten bei der Erzeugung der Nierenschädigung. Die Zwischenfälle bei Bluttransfusionen beim Menschen sind vielleicht noch durch andere Faktoren bedingt; so kann bei der Entstehung der Nephrose das nach Hämolyse frei werdende Stroma der Erythrocyten eine Rolle

spielen, oder die Sensibilisierung bei wiederholten Injektionen kann sich bemerkbar machen. Aus diesem Grunde variierten wir die Methoden der Einspritzungen bei einigen Tieren.

METHODE

Es wurden männliche und weibliche Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 275 und 761 gr verwendet. Das Hämoglobin wurde unter Wahrung der Sterilität für die 6 Gruppen der Tiere gesondert zubereitet. Für die ersten drei Gruppen wurde konserviertes, menschliches Blut verwendet, das in 300 ccm fassenden, verschmolzenen Glasbehältern aufbewahrt wurde. Bei den restlichen Gruppen gelangte frisch gewonnenes Citratblut zur Anwendung. Die Hämoglobininlösung der Gruppen I und II enthielt auch die Stromata der Erythrocyten und wurde wie folgt zubereitet: Das Blut wurde in einem sterilen Gefäss bei 3000 Umdrehungen pro Minute eine Stunde lang zentrifugiert. Das Serum und die dünne Schicht der weissen Blutkörperchen wurden durch Absaugen entfernt, und die roten Blutkörperchen in steriler, physiologischer Kochsalzlösung wiederum suspendiert. Die Suspension kam nochmals in die Zentrifuge und wurde wieder mit steriler Salzlösung gewaschen; dieser Prozess wiederholte sich zweimal. Nach der letzten Zentrifugierung wurden die gewaschenen Erythrocyten durch Zugabe des doppelten Volumens destillierten Wassers aufgelöst. Gruppe III—VI erhielten stromafreies Blut und verlangten folgende zusätzliche Vorbereitungen: Nach der Auflösung der roten Blutkörperchen musste die Flüssigkeit nochmals während zwei Stunden bei 3500 Umdrehungen zentrifugiert werden. Die Stromata sanken nach unten und die Hämoglobininlösung konnte mit einer sterilen Pipette entfernt werden. Die Stromata wurden mit steriler physiologischer Kochsalzlösung zuerst gewaschen und dann darin suspendiert (Injektion in die Tiere 25 und 26). Die Hämoglobininlösungen konnten bei 4—6° Cels. aufbewahrt werden, falls sie nicht sofort zur Anwendung gelangten.

Unsere Tiere erhalten normalerweise Haferflocken und Hirse als Trockennahrung, sowie Runkelrüben oder frisch geschnittenes Gras als wasserhaltige Nahrung. Weitere Flüssigkeit wird

normalerweise nicht gegeben. Vor Beginn des Experimentes erhielten unsere Versuchstiere diese Normalnahrung; darauf wurden sie in speziell hergestellten Stoffwechselkäfigen mit einem trichterförmigen Boden gehalten und der Urin aufgefangen. Während der Dehydrierungsperiode, die 2—7 Tage dauerte, erhielten die Tiere nur Trockennahrung und kein frisches Gras, keine Runkelrüben.

Alle Tiere mit Ausnahme derjenigen von Gruppe VI erhielten die Einspritzungen in die aseptisch freigelegte Vena jugularis. Die Tiere der Gruppe VI wurden intraperitoneal injiziert.

Der Urin wurde gesammelt und die Menge alle 24 Stunden gemessen. Er wurde auf spez. Gewicht, Eiweiss, pH und Hämoglobin untersucht. Auch das Sediment gelangte jedesmal zur Untersuchung. Die Autopsie der Tiere erfolgte möglichst sofort nach Eintritt des Todes. Die Organe wurden nach üblicher Methode fixiert und paraffingeschnitten. Einzelne der Tiere wurden zwei Tage nach der Injektion getötet oder 6 Tage bis 6 Monate nach der Injektion einseitig nephrektomiert.

BEFUNDE

Gruppe I: Die Dehydrierung dieser 8 Tiere variierte zwischen 4 und 7 Tagen, die Hämoglobinmenge pro Kilogramm Körpergewicht schwankte zwischen 0,64 und 2,02 gr (Vergl. Tab.). Die ersten 4 Tiere erhielten verhältnismässig wenig Hämoglobin (0,64—0,83 g/kg). Alle zeigten Spuren von Hämoglobin im Urin während des ersten Tages. Sie waren bei Tier 1 während 48 Stunden und bei den andern drei Tieren während 72 Stunden nachweisbar. Die Urinmenge pro 24 Stunden betrug während der Hämoglobinausscheidung durchschnittlich 3 cm³ und stieg nachher auf durchschnittlich 20 cm³. Während dieser Zeit waren die Tiere leicht reizbar, mit dem Einsetzen der Diurese verhielten sie sich wieder normal. Die Tiere 2, 6 und 7 wurden während 6 Tagen dehydriert und erhielten Hämoglobin-Injektionen von 1,48, 1,55 respekt. 2,02 g/kg. Der Urin dieser Tiere war fast schwarz bis zum Eintritt des Todes nach 30, 24 respekt. 18 Stunden. Das Tier 8 wurde während 7 Tagen dehydriert und bekam

Gruppe		1 2																
Tier Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Tage dehydriert		4	4	4	4	6	6	6	7	0	2	2	5	6	4	4	3	5
cm ³ Hb.	2,4	3,1	3,5	2,6	8,0	7,0	10,0	6,0	7,0	3,2	3,2	3,0	3,0	3,0	5,0	6,0	6,3	5,0
Hb./kg	0,64	0,66	0,83	0,65	1,48	1,55	2,02	1,18	1,19	0,60	0,59	0,56	0,58	1,19	0,95	1,19	0,92	
Ueberlebenszeit (Std.)	—	—	—	—	30	24	18	36	—	—	6Tg.	24	24	30	40	20	24	
Zylinder: hyaline	—	—	1+	—	1+	2+	1+	2+	—	—	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+
Hb.	—	—	0	—	3+	1+	3+	3+	—	0	4+	2+	2+	3+	2+	4+	3+	
Vacuol. Deg.	—	—	2+	—	2+	2+	4+	4+	—	—	1+	1+	3+	3+	4+	3+	2+	2+
Necrobiose	—	—	0	—	1+	1+	2+	3+	—	0	1+	3+	1+	3+	2+	3+	2+	
Nekrose	—	—	0	—	0	0	1+	2+	—	0	2+	1+	1+	2+	1+	1+	1+	1+
Regeneration	—	—	0	—	0	1+	0	0	—	0	2+	0	0	0	0	0	0	0

1,18 g/kg Hämoglobin. Es stellte sich eine starke Hämoglobinurie ein, welche bis zum Tode, 36 Stunden nach der Injektion, andauerte.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, geht die Schwere der Nierenlaesion ungefähr parallel der Dehydrierungszeit und der Hämoglobinmenge. Die ersten 4 Tiere überlebten alle, was bei den relativ kleinen Hämoglobindosen vorauszusehen war. Am 11. Tag wurde beim Tier 3 dieser Gruppe eine Niere herausgenommen. Die Untersuchung ergab nur hie und da einen einzelnen, hyalinen Zylinder und eine minimale vakuoläre Degeneration der Hauptstücke. Die Zwischenstücke und die Henle'schen Schleifen sowie die Sammelröhren zeigten durchwegs ein intaktes Epithel. Nur selten fand sich ein pigmentierter Zylinder in den Sammelröhren. Der Grad der Nierenschädigung bei den Tieren 5, 6 und 7 nimmt proportional der eingespritzten Hämoglobinmenge zu. Alle zeigen hyaline Zylinder in mässigem Ausmass, pigmentierte Zylinder sind in grösserer Anzahl bei den Tieren 5 und 7 vorhanden (Abb. 1). Die vakuoläre Degeneration des Tubulusepithels ist ziemlich stark, besonders bei Tier 7 (Abb. 1). Nekrobiose findet sich in allen drei Fällen. Beim letzten Tier traten auch echte Nekrosen auf. Epithelregeneration beobachten wir in der Niere des Tieres 6. Die Glomeruli sind ausgesprochen blutreich (Abb. 1). Das Interstitium ist absolut unverändert, insbesondere finden sich keine entzündlichen Infiltrate und auch keine Flüssigkeitsausschwitzung. Tier 8, welches am längsten dehydriert wurde (7 Tage), zeigte die schwersten Veränderungen: Pigmentierte Zylinder in grosser Menge, besonders in den Sammelröhren (Abb. 2), schwere vakuoläre Degeneration und Nekrobiose der Tubuluszellen. Die voll ausgebildete Nekrose war hier wesentlich stärker ausgeprägt als bei den übrigen Tieren dieser Gruppe.

Gruppe II: Injektion einer stromafreien Hämoglobinlösung in die Vena jugularis.

Das erste Tier dieser Gruppe (9) wurde nicht dehydriert und erhielt eine mittlere Dosis Hämoglobin (1,18 g/kg). In den folgenden zwei Stunden schied es 6 cm³ dunkelroten benzinpositiven Urin aus. Die Urinsekretion ging später etwas zurück,

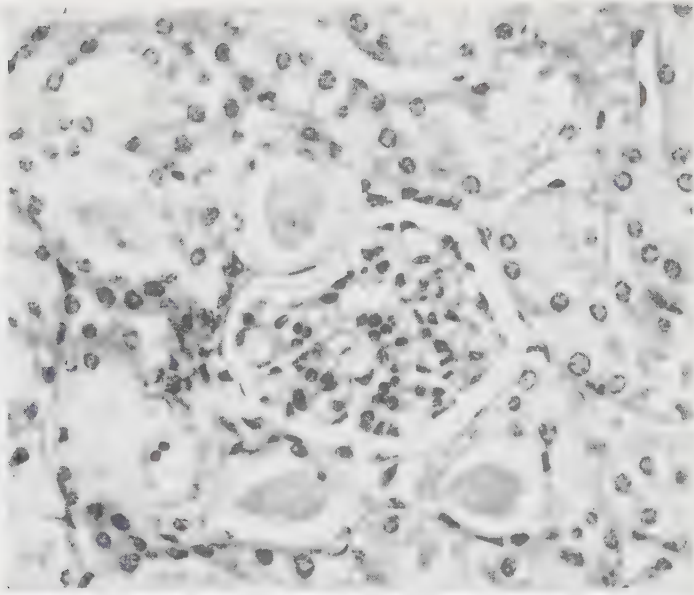


Abb. 1

Tier 7: Vacuoläre Degeneration einiger Hauptstücke. Zylinder in den Mittelstücken. Glomerulus sehr blutreich. — H. E.-Paraff. Vergr. 360 ×

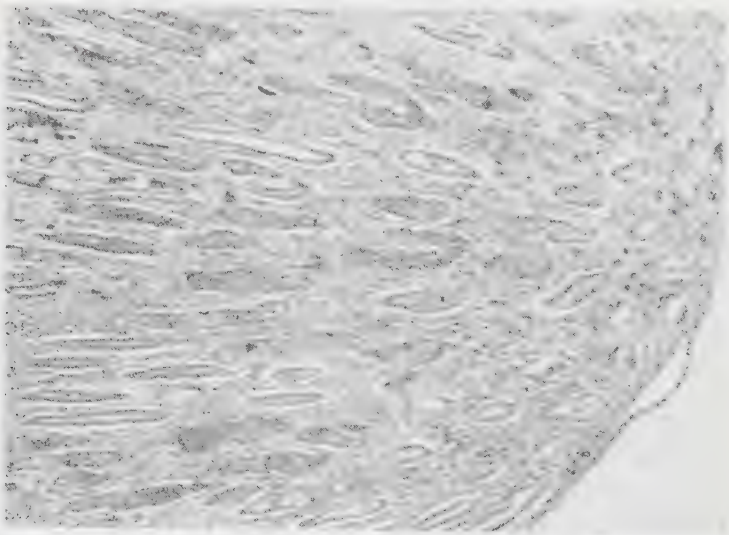


Abb. 2

Tier 8: Ausgedehnte Zylinder (im Original braun) in den Sammelröhren. H. E.-Paraff. Vergr. 60 ×

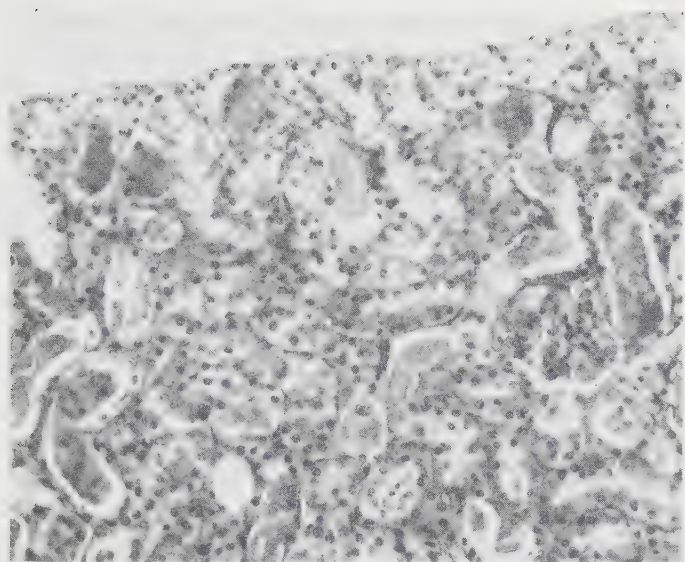


Abb. 3

Tier 16: Schwere Zylinderbildung in der Nierenrinde. Vacuoläre Degeneration der Hauptstücke. — H. E.-Paraff. Vergr. 180 $\times$

der 24 Stunden Urin sank aber nie unter 48 cm³. Dem Tier war äußerlich nichts anzusehen, das Hämoglobin verschwand nach 72 Stunden vollständig aus dem Urin. Die Tiere 10 und 11 wurden während nur 2 Tagen dehydriert und erhielten kleinere Hämoglobinemengen, nämlich 0,6 und 0,59 g/kg. Das Erste zeigte eine Hämoglobinurie während 48 Stunden, nachher setzte die Diurese wieder ein, und das Tier blieb am Leben. Tier 11 zeigte während 72 Stunden Hämoglobinurie, aber die Diurese verstärkte sich hier nicht: Das Urinvolumen blieb zwischen 2 und 6 cm³ pro 24 Stunden. Nach 72 Stunden hörte das Tier auf, Nahrung zu sich zu nehmen, und am 6. Tage nach der Injektion starb es spontan. Die Tiere 12 und 17 wurden während 5 Tagen dehydriert und bekamen eine Dosis von 0,56 respekt. 0,92 g/kg. Beide starben in den ersten 24 Stunden mit einer schweren Hämoglobinurie. Tier 13 wurde während 6 Tagen dehydriert, erhielt 0,58 g/kg Hämoglobin und starb ebenfalls nach 24 Stunden mit Hämoglobinurie. Die Tiere 14 und 15 wurden während 4 Tagen

dehydriert und erhielten 1,19 respekt. 0,95 g/kg Hämoglobin. Sie überlebten nur 30 bzw. 40 Stunden. Tier 16 endlich wurde während 3 Tagen dehydriert, erhielt 1,19 g/kg Hämoglobin; es zeigte eine beträchtliche Hämoglobinurie und überlebte 20 Stunden.

Histologisch zeigt das erste Tier dieser Gruppe (Flüssigkeit nicht eingeschränkt) keine Nierenschädigung (Einzelheiten siehe Tab.). Tier 10 überlebte, und die Untersuchung einer nephrektomierten Niere am 10. Tage nach der Injektion zeigte nur wenige hyaline Zylinder und eine minimale vakuoläre Degeneration des Hauptstückepithels. Tier 11 überlebte die Injektion 6 Tage. Die Untersuchung der Niere zeigte pigmentierte Zylinder in grosser Zahl, besonders wiederum in den Sammelröhren. Die Hauptstücke sind in wechselndem Masse dilatiert, stellenweise ziemlich stark erweitert. Die Nekrose des Tubulusepithels ist nur mässig stark mit deutlichen Zeichen von Regeneration (Zellregeneration und besonders zahlreiche Mitosen). Hier und da liegen um die Tubuli ganz kleine dichte Lymphocyteninfiltrate. Leukocyten oder Oedem nicht nachweisbar. Die Nieren der andern Tiere dieser Gruppe zeigten mässig starke Zylinderbildung (Abb. 3), vakuoläre Degeneration und Nekrobiose des Tubulusepithels. Bezügl. Einzelheiten sei auf die Tabelle verwiesen, prinzipielle Unterschiede zur ersten Gruppe konnten nicht gefunden werden.

Gruppe III: Multiple Injektionen einer stromafreien Hämoglobinlösung in die Vena jugularis.

Das erste der drei Tiere dieser Gruppe wurde während 4 Tagen dehydriert und erhielt während der folgenden 4 Tage 4 Injektionen von insgesamt 1,7 g/kg Hämoglobin. Hämoglobinurie bestand während der Injektion und den darauf folgenden drei Tagen. Die tägliche Urinmenge betrug weniger als 5 cm³. Mit dem Verschwinden der Hämoglobinurie setzte am 4. Tag nach der Injektion die Diurese wieder ein. Das Tier überlebte und am 6. Tag nach der letzten Injektion wurde die einseitige Nephrektomie ausgeführt. Tier 19 wurde ebenfalls während 4 Tagen dehydriert und erhielt im Laufe der folgenden 4 Tage drei Injek-

tionen von total 1,26 g/kg Hämoglobin. Während der Injektionen trat wiederum Hämoglobinurie auf, welche mit dem Wiedereinsetzen der Diurese am 3. Tag verschwand. Das Tier überlebte. Tier 20 wurde während 5 Tagen dehydriert und erhielt in 3 Injektionen 1,55 g/kg Hämoglobin in 3 Tagen. Es zeigte eine starke Hämoglobinurie und starb 72 Stunden nach der letzten Injektion.

Die pathologische Untersuchung ergab gelegentliche pigmentierte Zylinder und auch einzelne hyaline Zylinder beim ersten und dritten Tier, die übrigen Tiere zeigten vollständig unveränderte Nieren.

Gruppe IV: Injektion einer aus Frischblut zubereiteten Hämoglobinlösung in die Vena jugularis.

Die ersten zwei Tiere wurden während 5 Tagen dehydriert und erhielten eine Injektion von 0,69 respekt. 0,88 g/kg Hämoglobin. Beide zeigten Hämoglobinurie, die bis zum Tode nach 48 respekt. 24 Stunden andauerte. Die beiden andern Tiere wurden während 6 Tagen dehydriert und erhielten 0,83 respekt. 0,79 g/kg Hämoglobin. Bei Beiden entwickelte sich eine Hämoglobinurie, und die Tiere starben in den ersten 24 Stunden.

Histologisch fand sich in den Nieren im Prinzip dasselbe Bild wie es oben beschrieben wurde. Oedem und interstitielle Infiltrate konnten nicht gefunden werden.

Gruppe V: Injektion von gewaschenen Erythrocytenstromata in die Vena jugularis (1 cm³ der Suspension entspricht dem Stromagehalt von 10 cm³ Vollblut).

Die beiden Tiere dieser Gruppe wurden während 5 Tagen dehydriert und erhielten darauf 1 cm³ der konzentrierten Stromasuspension intravenös. Es traten keine Folgeerscheinungen auf. Beide Tiere blieben am Leben.

Gruppe VI: Intraperitoneale Injektion von stromafreier Hämoglobinlösung.

Das erste Tier dieser Gruppe erhielt nach einer Dehydrierungsperiode von 5 Tagen 0,85 g/kg Hämoglobin in einer einzigen Injektion intraperitoneal. In den ersten 24 Stunden nachher wurden nur Spuren von Hämoglobin im Urin gefunden. Weitere Symptome traten nicht auf. Das zweite Tier wurde während 4

Tagen dehydriert und bekam zwei intraperitoneale Injektionen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit zusammen 2,05 g/kg Hämoglobin. Das Tier starb 12 Stunden nach der letzten Injektion. Das dritte Tier erhielt unter denselben Bedingungen total 4,1 g/kg Hämoglobin und überlebte die letzte Injektion ebenfalls 12 Stunden. Beim letzten Tier dieser Gruppe wurden in einer einzigen intraperitonealen Injektion 3,03 g/kg Hämoglobin injiziert, das Tier starb 24 Stunden später. Die letzten drei Tiere zeigten keine Hämoglobinurie, entsprechend wurden histologisch auch keinerlei Nierenveränderungen gefunden.

Gruppe VII: Injektion von destilliertem Wasser in die Vena jugularis.

Beide Tiere dieser Gruppe wurden während 7 Tagen dehydriert. Das erste erhielt 5,0 cm³ Wasser intravenös. Sein Urin zeigte nur Spuren von Hämoglobin. Das zweite Tier erhielt 5,0 cm³ am ersten und dritten Tag nach der Dehydrierung. Nach jeder Injektion bestand während 24 Stunden Hämoglobinurie in ganz geringem Masse. Beide Tiere überlebten.

Die beim zweiten Tier dieser Gruppe am zweiten Tag nach der letzten Injektion herausgenommene Niere zeigte keinerlei Veränderungen.

DISKUSSION

Die intravenöse Injektion von Hämoglobin in Mengen, welche genügen, um eine schwere hämoglobinurische Nephrose zu erzeugen, führten in unsern Versuchen meist innerhalb 20—40 Stunden unter dem Bilde einer akuten Intoxikation zum Tod der Tiere. Mit Ausnahme von Tier 11 zeigten alle spontan eingegangenen Meerschweinchen bis zum Tode andauernde Hämoglobinurie. Die überlebenden Tiere schieden bis 72 Stunden lang reichlich Hämoglobin aus. Auch bei Tier 11 hörte die Hämoglobinurie nach 72 Stunden auf, die Nieren zeigten jedoch bei dem am 6. Tag erfolgten Tod eine äusserst schwere hämoglobinurische Nephrose mit sehr zahlreichen Zylindern. Histologisch bestand bei allen Tieren, welche im Urin Hämoglobin ausgeschieden hatten, das Bild einer Hämoglobinnephrose. Wir verstehen darunter einerseits die degenerative Veränderung der Hauptstücke, und anderseits die Ablagerung von braunrot pigmentier-

ten, teils homogenen, teils mehr körneligen und z. Teil auch bänderartigen Zylindern mit positiver Benzidinreaktion und zwar besonders in den Henle'schen Schleifen und den Sammelröhren.

Es ist uns somit wohl gelungen, das typische Bild der Hämoglobinnephrose experimentell zu erzeugen, doch fehlte klinisch die sonst in analogen Fällen beim Menschen typische Anurie vollständig. Höchstens eine leichte Oligurie stellte sich bei ganz hoher Dosis und starker Dehydrierung ein. Anatomisch vermissen wir die bei der menschlichen Form der Hämoglobinnephrose von Zollinger u. a. hervorgehobenen interstitiellen Nierenveränderungen, d. h. Oedem und Entzündung, vollkommen. Unveröffentlichte Versuche von Zollinger an Ratten haben übrigens ein ganz analoges Bild ergeben wie wir es hier beschrieben haben. Es kann somit kein Zweifel bestehen, dass das Hämoglobin auf die Nierenhauptstücke schädigend einwirkt. Vermutlich wird das Hämoglobin aus dem Glomerulus-Filtrat in den Hauptstücken rückresorbiert, wobei es bei starker Speicherung zuerst zu vakuolärer Entartung der Zellen und später eventuell zu Nekrosen kommt. Dabei ist zu bedenken, dass neben dem Hämoglobin auch andere beim Blutzerfall frei werdende Eiweisskörper rückresorbiert werden und zu der von uns hier nicht weiter berücksichtigten hyalintropfigen Entartung Anlass geben. Die vakuoläre Degeneration ist in einer Probeexcision aus einer menschlichen Transfusionsniere auch von Zollinger schon beobachtet worden. Interessant ist die Tatsache, dass in unseren Fällen die distalen Tubuli durchwegs intaktes Epithel zeigten, sodass uns die Bezeichnung «lower nephron syndrom» (Lucké) eher irreführend erscheint.

Da die Bildung von Hämoglobinzyclindern auch bei den Tieren mit gut erhaltener Urinproduktion teilweise recht beträchtlich ist, kann die von manchen Autoren angeschuldigte Anurie nicht die Ursache der Zylinderbildung sein. Wir nehmen vielmehr an, es handle sich um eine Präzipitation von colloidalem Hämoglobin, beginnend im Bereich der stärksten Urineindickung. Tatsächlich treten die Zylinder erst in den distalen Tubuli und Henle'schen Schleifen und den Sammelröhren in vermehrtem Masse auf.

Weiter haben unsere Versuche gezeigt, dass die Hämoglobinurie bzw. die reine Hämoglobinnephrose und die Zylinderbildung (Verstopfung der Tubuli) nicht die alleinige Ursache des Nierenversagens bei analogen menschlichen Fällen sein können, denn unsere Tiere haben trotz z. Teil recht schweren Nierenveränderungen keine Dauer-Anurie aufgewiesen.

Es ist nun interessant, dass bei mehreren Fällen von Lederer-Brill'scher Hämolyse analoge Nierenbefunde ohne Insuffizienz bei Kindern beobachtet werden konnten. Wohl wurde in einem unserer Fälle, der besonders akut verlief (S. Nr. 556/49), ein Rest-N von 80,7 mgr % gefunden, doch dürfte es sich um eine Steigerung bedingt direkt durch Erythrocytenzerfall gehandelt haben (Produktionsuraemie), denn die Urinausscheidung war vollständig unverändert geblieben. Peters hebt nun hervor, dass kleine Kinder und Meerschweinchen eine sehr elastische bindegewebige Nierenkapsel besitzen, welche sich bei Nierenödem, bei interstitieller Entzündung und Parenchymschwellung ausdehnen kann. Möglicherweise ist dies die Erklärung für das Ausbleiben der intrarenalen Druckzunahme und damit der Anurie in unsern überlebenden Meerschweinchen einerseits, und bei endogener Hämolyse bei Kindern (z. B. Lederer-Brill) anderseits.

Ein anderer wesentlicher Faktor für die Entstehung der Hämoglobinnephrose ist die Nierendurchblutung im Moment der Hämolyse bzw. der Hämoglobininjektion. Uns ist — wie andern Autoren — die Erzeugung einer Hämoglobinnephrose nur nach längerer Durstperiode der Tiere gelungen, also nach stärkerer Herabsetzung der Nierendurchblutung. Derselbe Mechanismus scheint sich beim Schock des Menschen abzuspielen, denn die Versuche von Trueta u. a. haben eindeutig die Herabsetzung der Nierendurchblutung im Schock dargelegt. Yuile et al. haben denselben Endeffekt durch längeres Anlegen von Gefässklemmen am Nierenpol erreicht. Tatsächlich sind auch beim Menschen die Transfusionshämolyse, die schweren Verbrennungen und das Crush Syndrom, welche für die Grosszahl der hämoglobinurischen resp. myoglobinurischen Nephrosen verantwortlich sind, stets mit Schock verbunden. Corcoran und Kohstaedt haben das Problem der Nierenfunktion bei experimentellem Blutungsschock

untersucht. Sie konnten zeigen, dass bei Hypotonie von über 40 Minuten Dauer bei ungenügender intravenöser Therapie oder bei recidivierenden Blutungen die Oligurie anhält, wahrscheinlich auf Grund einer aktiven Gefässkonstriktion. Auch Corcoran ist wie wir der Auffassung, dass die Nierenanaemie und damit die Oligurie zu intrarenaler Praecipitation von Pigment (Hämoglobin, Myoglobin etc.) disponiert. An Hand von 13 Fällen mit Niereninsuffizienz nach Transfusion ist Daniels zum selben Schluss gelangt. Zahlreiche Beobachtungen der letzten Jahre, über welche an anderer Stelle berichtet werden soll, haben gezeigt, dass völlig ausgeblutete Patienten selbst bei gruppengleicher Transfusion gelegentlich an Hämoglobinnephrose zu Grunde gingen. Das Gemeinsame dieser Fälle mit denjenigen von Crush etc. ist immer der schwere Schock. Rein vom theoretischen Standpunkt betrachtet, sollte auf Grund unseres heutigen Wissens um die Bedeutung der herabgesetzten Nierendurchblutung im Schock gefordert werden, dass bei derartigen Patienten zuerst durch Plasmatransfusion der Schock behoben werden sollte, bevor zur Bluttransfusion geschritten wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Experimentell kann beim Meerschweinchen nach vorgängiger Durstperiode (Herabsetzung der Nierendurchblutung) eine z. Teil nekrotisierende hämoglobinurische Nephrose durch intravenöse Hämoglobininjektion erzeugt werden. Bei keinem der Tiere unserer Versuchsreihe stellte sich jedoch eine Dauer-Anurie ein. Der Tod erfolgte entweder innerhalb der ersten 20-40 Stunden nach der Hämoglobininjektion unter dem Bilde einer akuten Intoxikation oder aber die Tiere erholten sich vollständig. Es scheint jedoch die ausserordentlich dünne, elastische Kapsel der Meerschweincheniere für das Ausbleiben der Niereninsuffizienz, bedingt durch intrarenale Drucksteigerung höchstens teilweise verantwortlich zu sein. Ein weiterer, besonders wichtiger Faktor ist das Fehlen eines primären, schweren Schockes, welcher beim Menschen, zum mindesten in zahlreichen Fällen, die Grundlage für die Entwicklung der hämoglobinurischen bzw. myoglobinurischen tödlich verlaufenden Nephrose bildet.

L I T E R A T U R

1. *Abeshouse, B. S.*: Amer. J. Urol. 53, 27, 1945.
2. *Baker, S. L. and Dodds, E. C.*: Brit. J. Exper. Path. 6, 247, 1925.
3. *Bing, R. J.*: Bull. Johns Hopkins Hosp. 74, 161, 1944.
4. *Bywaters, E. G. L. and Stead, J. K.*: Quart. J. Exper. Physiol. 33, 53, 1944.
5. *Corcoran, A. C. and Page, J. H.*: J. Exper. Med. 78, 205, 1943.
Arch. Surg. 47, 178, 1943.
6. *Daniels, W. B., Leonard, B. W. and Holtzmann, S.*: J. Amer. Med. Assoc. 116, 1208, 1941.
7. *De Gowin, E. L., Osterhagen H. F. and Andersch, M.*: Arch. Int. Med. 59, 432, 1937.
8. *De Navasquez, J.*: Amer. J. Path. 51, 413, 1940.
9. *Denk, W.*: Wien. klin. Wschr. 1931, 44, 1425.
10. *Edebohl, G. M.*: Med. Rec. N. Y. 64, 25, 1904.
11. *Flink, E. B.*: J. of Lab. and Clin. Med. 32, 223, 1947.
12. *Harrison, R.* *Lancet*: 1, 18, 1896.
13. *Hueper, W. C.*: Amer. J. Clin. and Lab. Med. 29, 628, 1944.
14. *Lalich, J. J.*: J. Exper. Med. 86, 153, 1947; 87, 157, 1947.
15. *Le Dentu*: Quoted by Young, H. H. and Davis, D. M. «Youngs Practice of Urology», Saunders, 1926.
16. *Levy, L.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 81, 359, 1904.
17. *Lucké, B.*: Milit. Surg. 99, 371, 1946.
18. *Peters, J. T.*: Ann. Int. Med. 23, 221, 1945.
19. *Ponfick, E.*: Virch. Arch. 62, 273, 1875.
20. *Trueta, Barclay, A. E., Franklin*: Studies of renal circulation. Blackwell, Oxford 1947.
21. *Wakemann, A. M., Morell, C. A., Eisenmann, A. J., Sprunt, D. L. and Peters, J. P.*: Amer. J. Trop. Med. 12, 407, 1932.
22. *Yorke and Nauss*: Ann. Trop. Med. 5, 287, 1911.
23. *Yuile, C. L., Gold, M. A., and Hinds, E. G.*: J. Exper. Med. 82, 361, 1945.
24. *Zollinger, H. U.*: «Die interstitielle Nephritis», S. Karger, Basel 1945.

CURRICULUM VITAE

Ich wurde 1923 in Washington D. C. geboren. Dann besuchte ich die Saint-Albans Praeparatory School für Knaben in Washington. An der Princeton University erhielt ich 1943 den Grad eines Bachelor of Arts. Der medizinische Doktorgrad wurde mir im Jahre 1947 von der Georges Washington University School of Medicine zuerkannt. Hierauf war ich ein Jahr Assistent am Emergency Hospital und an der Central Dispensary in Washington.

Im folgenden Jahr bestand ich das Examen des National Board of Medical Examiners.

Während des vergangenen Jahres habe ich als Volontär-Assistent am Pathologischen Institut der Universität Zürich gearbeitet.

